



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
23.09.1998 Patentblatt 1998/39  
(21) Anmeldenummer: 98102136.3  
(22) Anmeldetag: 07.02.1998

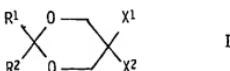
(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 319/06, C07D 319/08

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI  
(30) Priorität: 21.03.1997 DE 19711758

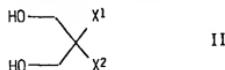
(71) Anmelder:  
HÜLS AKTIENGESELLSCHAFT  
45764 Marl (DE)  
(72) Erfinder:  
• Bauer, Frank, Dr.  
53127 Bonn (DE)  
• Neumann, Manfred, Dr.  
45770 Marl (DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und X<sup>1</sup> sowie X<sup>2</sup> unabhängig voneinander eine Elektronen anziehende Gruppe bedeuten. Dabei setzt man eine Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel



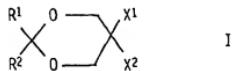
in der X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel R<sup>4</sup>-C(OR<sup>5</sup>)<sub>3</sub> (III), in der R<sup>4</sup> Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und R<sup>5</sup> einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, und mit einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel R<sup>1</sup>-CO-R<sup>2</sup> (IV) um, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander die zuvor angegebene Bedeutung haben.

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel

5

10



15

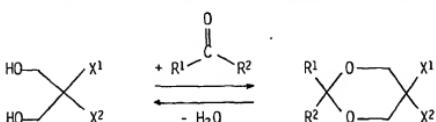
in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten und  $\text{X}^1$  und  $\text{X}^2$  gleiche oder verschiedene elektronenanziehende Gruppen bedeuten.

15 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I sind als organische Zwischenprodukte, z.B. als Vorstufen für UV-Stabilisatoren oder Röntgenkontrastmittel, von kommerziellem Interesse (siehe z.B. EP-A2 0 220 034).

Üblicherweise werden 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I aus den entsprechenden Bishydroxymethylverbindungen II durch säurekatalysierte Acetalisierung bzw. Ketalisierung gemäß der Reaktionsgleichung

20

25



30

hergestellt (siehe z.B. Mager, S.; Hopolean, I.; Horn, M.; Grosu, I.; Stud. Univ. Babes-Bolyai, [Ser.] Chem. 1979, 24(1), 23-8). Die Verschiebung des Gleichgewichts erfolgt dabei durch Azeotropdestillation unter Einsatz eines geeigneten Schleppmittels, wie Toluol oder Cyclohexan.

Eine Übertragung dieses Verfahrens in den technischen Maßstab bereitet jedoch Schwierigkeiten, welche vorwiegend aus der thermischen Empfindlichkeit der Bishydroxymethylverbindungen resultieren. So zerstört sich der technisch bedeutsame Bishydroxymethylmalonsäurediethylester bereits bei Temperaturen oberhalb von 50°C zu einer Vielzahl von Folgeprodukten, unter anderem zu Formaldehyd (Welch, K. N.; J. Chem. Soc. London, 1930, 1). Bei Cyanogruppen enthaltenden Bishydroxymethylverbindungen besteht die Gefahr, daß sich toxischer Cyanwasserstoff bildet.

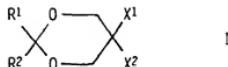
Erwartungsgemäß wurden daher unter Einstellung technisch relevanter Verweilzeiten selbst bei Verwendung von niedrigsiedenden Schleppmitteln, wie Toluol, Cyclohexan oder Isopropylacetat, je nach dem verwendeten Katalysator Produktverluste von bis zu 50% d.Th. beobachtet.

40 Eine Begrenzung der Summtempatur auf 50°C und mithin eine Vermeidung von thermischen Zersetzungreaktionen kann im Labormaßstab auf einfache Weise durch Anlegen von Vakuum erreicht werden. In diesem Falle liefert etwa die Umsetzung von Bishydroxymethylmalonsäurediethylester mit einer äquimolaren Menge an Cyclohexanon in Toluol unter Schwefelsäurekatalyse eine isolierte Ausbeute von >85 % d.Th.. Im technischen Maßstab ist aber die Kon densation der Brüden mit sehr hohen Investitions- und Betriebskosten verbunden.

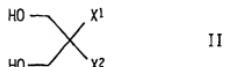
45 Eine thermische Zersetzung der Bishydroxymethylverbindungen unter den Reaktionsbedingungen der Acetalisierung bzw. Ketalisierung kann auch durch Verwendung von niedrigsiedenden Schleppmitteln verhindert werden (Eiel, E. L.; Banks, H. D.; J. Am. Chem. Soc. 94 (1972), 171). Es wurde jedoch gefunden, daß niedrigsiedende Schleppmittel, wie Petrolether (30 - 60°C), Methyl-tert.-butylether oder Methylacetat, das oben dargestellte Gleichgewicht nur sehr langsam - und im Falle von sterisch gehinderten Ketonen auch nur unvollständig - verschieben. Die erzielbaren Raumzeit-Ausbeuten sind daher für technische Realisierungen völlig unzureichend. Gegen eine Realisierung dieser Vorgehensweise im technischen Maßstab sprechen darüber hinaus die hohe Feuergefährlichkeit niedrigsiedender Petrolether (Flammpunkt < 20°C) sowie die üblicherweise geringen Löslichkeiten der stark polaren Bishydroxymethylverbindungen.

Es bestand also die Aufgabe, ein Verfahren bereitzustellen, das eine möglichst schnelle und vollständige Umsetzung der Bishydroxymethylverbindungen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I unter Bedingungen gestattet, unter denen Produktverluste durch thermische Zersetzung der Edukte praktisch ausgeschlossen sind.

55 Es wurde gefunden, daß diese Aufgabe auf einfache Weise gelöst wird und man 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



- in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und X<sup>1</sup> sowie X<sup>2</sup> unabhängig voneinander eine Elektronen anziehende Gruppe bedeuten, vorteilhaft erhält, wenn man eine Bis(hydroxymethyl)verbindung der allgemeinen Formel



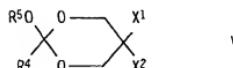
- 20 in der  $X^1$  und  $X^2$  jeweils unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel



- 25 in der R<sup>4</sup> Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und R<sup>5</sup> einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, und mit einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



- 30 umsetzt, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander die zuvor angegebene Bedeutung haben.  
Unter den sehr schonenden Bedingungen des erfindungsgemäßen Verfahrens dürfte als erste Teilreaktion zunächst eine sehr schnell verlaufende Umsetzung der Bis(hydroxymethyl)verbindungen II zu Verbindungen der allgemeinen Formel

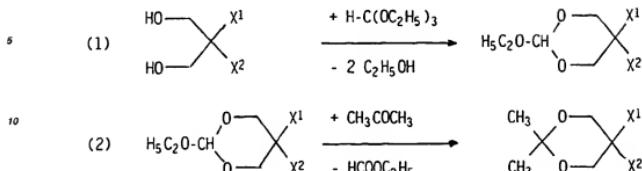


- erfolgen, in der R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben. Dadurch wird die empfindliche Bishydroxymethylverbindung II rasch den Bedingungen unterworfen, unter denen sie zur Zersetzung neigt. Die Verbindung V, ein cyclischer Orthocarbonsäureester, ist unter diesen Bedingungen stabil und reagiert in einer zweiten Teilreaktion mit dem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel IV zu der 1,3-Dioxanverbindung der allgemeinen Formel I, einem cyclischen Anhydrid oder Ketal.

- Bei einer zweizägigen Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens wird die Bishydroxymethylverbindung II nacheinander mit dem Orthocarbonsäureester III und dem Aldehyd oder Keton IV umgesetzt. Dem obigen Ablauf in zwei Teilschritten entsprechend ist es vorteilhaft, der Bishydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel II zunächst den Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III zuzusetzen und dann dem Reaktionsgemisch den Aldehyd oder das Keton der allgemeinen Formel IV zuzufügen. Im Prinzip ist jedoch die Reihenfolge der Zugabe der Reaktanten III und IV beliebig. So kann man die beiden Reaktanten gleichzeitig oder zeitüberlappend zutragen. Wegen der stark unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der erwähnten Reaktionen ist es sogar möglich, den Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III erst dann zuzugeben, wenn die gesamte Menge des Aldehyds oder Ketons der allgemeinen Formel IV zugeführt wurde. Auch dabei werden Ausbeuten und Raum-Zeit-Ausbeuten erzielt, die denjenigen des Standes der Technik überlegen sind.

Im Falle der Umsetzung von Bis(hydroxymethyl)malonsäurediethylester mit Triethylorthoformiat und Aceton wird das

Verfahren nach der Erfindung durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben:



In bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I bedeuten  $R^1$  und  $R^2$  jeweils unabhängig von einer Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen und können zudem gemeinsam einen Alkylenrest mit 4 bis 11 Kohlenstoffatomen bezeichnen und bedeuten  $X^1$  und  $X^2$  jeweils unabhängig voneinander  $\text{COOR}$ ,  $\text{CONa}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{C(OR)}=\text{NR}$  oder  $\text{COR}$ , wobei R für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht; mit der Maßgabe, daß (i) nicht beide Substituenten  $X^1$  und  $X^2$  gleichzeitig  $\text{COOH}$  bedeuten können und (ii), wenn beide Substituenten  $X^1$  und  $X^2$  gleichzeitig  $\text{COR}$  bedeuten, die bei Beurteilung des Ausmaßes einer Alkylenbindung mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen zu berücksichtigen sind.

In besonders bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen I bedeuten  $X^1$  und  $X^2$  jeweils unabhängig voneinander CN oder  $\text{COOR}'$ , wobei R' einen C<sub>1</sub>-Alkylrest bezeichnet.

25 oder  $\text{COOR}$ , wobei R einen  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -Alkylrest bezeichnet.

In bevorzugten Bishydroxymethylverbindungen der allgemeinen Formel II haben  $X^1$  und  $X^2$  jeweils unabhängig die für die bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen. Von den bevorzugten Bishydroxymethylverbindungen seien z.B. Bishydroxymethylmalonsäuredimethylester, Bishydroxymethylmalonsäurediethylester, Bishydroxymethylmalonsäuredi-n-propylester, Bishydroxymethylmalonsäurediisobutylester, Bishydroxymethylmalonsäurediethylcarbamodioisoglycidylester, Bishydroxymethylmalonsäuredi-2-hydroxyester, Bishydroxymethylmalonsäurediamid. Bishydroxymethylmalonsäuredimethyl- $N$ , $N$ , $N$ , $N$ -tetramethylmalonsäurediamin. Bishydroxymethylmalonsäuredimethylcyano- $N$ -butylester, Bishydroxymethylnitrossigsäureethylester, 3-Cinnidhydroxymethylacetylaceton und 2,2-Bishydroxymethylcydodeca-1,3-dion genannt. In besonders bevorzugten Bishydroxymethylverbindungen II haben  $X^1$  und  $X^2$  die für die besonders bevorzugten 1,3-Dioxanverbindungen angegebene Bedeutung, d.h.  $\text{COOR}$ .

35 bevorzugt 1,3-Dioxanverbindungen angegebene Bedeutung, d.h. auf COOH.

Bevorzugte Orthocarbonäsureester der allgemeinen Formel III sind die Orthoameisensäureester ( $R^4 = H$ ) von Alkanolen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ( $R^1 = C_1\text{-}C_4$ ). Beispiele hierfür sind Triethylorthoformat, Trisobutylorthoformat und, besonders bevorzugt, Trimethylorthoformat. Wenn in der Bis(hydroxymethyl)verbindung der allgemeinen Formel II die Substituenten  $X^1$  und/oder  $X^2 = \text{COOR}$  bedauerten und R von  $R^4$  und/oder  $R^5$  in der allgemeinen Formel III verschiedene sind, könnte eine Umestherung stattfinden. Bemerkenswertweise ist das nicht der Fall, so daß man in der Auswahl der Orthocarbonäsureester frei ist. Man setzt den Orthocarbonäsureester zweckmäßig in mindestens stöchiometrischer Menge ein. Im Überschuß verwendet dient er zugleich als Lösungsmittel. Gegebenenfalls empfiehlt sich auch die Mitwendung eines ierten Lösungsmittels, z.B. eines Alkanols, wie in der Folge näher erläutert wird.

45 in bevorzugten Aldehyden oder Ketonen der allgemeinen Formel IV haben  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander die für die bevorzugten 1,3-Dioxan-Verbindungen der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung. Von den bevorzugten Aldehyden und Ketonen seien z. B. Formaldehyd, Acetaldehyd,  $n$ - und  $\alpha$ -Butyraldehyd, Benzaldehyd, Phenylacetaldehyd, Aceton, Methylketon, Diisopropylketon, Cyclohexanon und Cyclooctadecanon genannt. Der Aldehyd oder das Keton IV wird zweckmäßig ebenfalls in stöchiometrischer Menge oder in einem Überschuss, z. B. von bis zu 200 %, eingesetzt. Reihenfolge der Überprüfung ist die Raum-Zeit-Ausbeute.

50 Das erfundungsgemäße Verfahren lässt sich schon unterhalb von Raumtemperatur durchführen. Oberhalb von 40°C ist die Umsetzung meist innerhalb weniger Stunden beendet. Besonders bevorzugt wird daher bei abseitweise Durchführung eine Temperatur im Bereich von 0°C bis 80°C, insbesondere von 20 bis 50°C. In der Praxis hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Temperatur gegen Ende der Umsetzung zu steigern, z.B. um etwa 10°C bis 30°C. Die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit sollten zu aufeinander abgestimmt werden, daß Zersetzung/reaktionsteilung praktisch ausgeschlossen werden. Zweckmäßig wählt man eine solche Reaktionstemperatur, daß während der Reaktion gebildete Leichtsiedende, wie Alkanole und Alkylformate, aus dem Reaktionsgemisch abdestillieren. Wenn die Verunreinigungen durch geeignete Maßnahmen, insbesondere durch eine kontinuierliche Reaktionsführung, ausreichend verkürtzt werden, so kann das Verfahren auch bei höheren Temperaturen, wie 200°C und höher, mit entsprechend

kurzen Reaktionszeiten durchgeführt werden.

Durch geeignete Wahl von Reaktionstemperatur und Reaktionszeit kann bei dem erfundsgemäßen Verfahren auch unter technischen Bedingungen eine Zersetzung der Bis(hydroxymethyl)verbindung der allgemeinen Formel II weitgehend zurückgedrängt werden. Die Ausbeuten an 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I sind dementsprechend höher als die nach der „Azetropmethode“ erzielten Ausbeuten. So wurden bei der Herstellung von 2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäureäthylester nach dem erfundsgemäßen Verfahren Ausbeuten von bis zu 82 % d.Th. erzielt. Diese Wert steht einer Ausbeute von 77 % d.Th. gegenüber (Eiel et al., loc. cit.), die noch dazu durch Azotropdestillation mit Petrolether (30 bis 60°C) als Schleppmittel und somit auf einem für technische Anwendungen nicht geeigneten Weg erzielt wurde. Höhersiedende Schleppmittel führten zu noch niedrigeren Ausbeuten an dem Zielprodukt (Eiel et al., loc. cit.).

- Die Bis(hydroxymethyl)verbindungen der allgemeinen Formel II können in reiner Form, aber auch in Form von Lösungen in inerten Lösungsmitteln, vorliegen in Alkoholen, wie Ethanol, eingesetzt werden. Auf jeden Fall sollte die Bis(hydroxymethyl)verbindung oder ihre Lösung möglichst wasserfrei sein. Andernfalls kann dem Wassergehalt durch eine entsprechende Aufstockung der Menge an Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel III Rechnung getragen werden.

der allgemeinen Formel II durch Umsetzung von C-IV aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I.



25 in der X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Formaldehyd oder einer Formaldehyd abgebenden Verbindung, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, hergestellt und ohne Isolierung im Reaktionsgemisch umgesetzt wird. Vor teilhaft verwendet man einen Orthocarbonäsureester der allgemeinen Formel III (oder ein Gemisch solcher Estere) als Lösungsmittel und arbeitet zweckmäßig nach dem Verfahren der gleichzeitigen Patentanwendung ..., (O.Z. 5172). Der Reaktant Orthocarbonäsureester III dient in dieser Vorstufe als Lösungsmittel, so daß auf ein weiteres inertes Lösungsmittel ganz oder teilweise verzichtet werden kann. Für die erfundungsgemäß Reaktion fungiert der Orthocarbonäsureester dann als Reaktant III. Diese „Eintopfverfahren“ stellt eine Vereinfachung der erfundungsgemäß Arbeitsweise dar, vermindert den apparativen Aufwand und optimiert die Raum-Zeit-Ausbeute, bezogen auf die Cumarinderivat-Herstellung der allgemeinen Formel VI.

35 die C-H-Bindung verbindet der allgemeine Formel VI.  
 36 Die Umsetzung der Bishydroxymethylverbindungen der allgemeinen Formel II mit dem Aldehyd oder Keton IV und  
 37 dem Orthoester III nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird durch saure Katalysatoren gefördert. Man setzt daher  
 38 zweckmäßig eine starke Mineralsäure, wie Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure, oder saure Salze der letzteren, wie  
 39 ein. Andere geeignete Katalysatoren sind saure Festbettkatalysatoren, z.B. ionenaustauscher auf organischer Basis,  
 40 wie Sulfösäuregruppen enthaltende Phenol-Formaldehyd-Harze, oder auf anorganischer Basis, wie saure Montmorillon-  
 41 itone. Man verwendet die sauren Katalysatoren im allgemeinen in Mengen von 0,05 bis 5,0 Gewichtsprozent, vorzugs-  
 42 weise von 0,05 bis 2,0 Gewichtsprozent, bezogen auf das Reaktionsgemisch. Saure ionenaustauscher werden  
 43 zweckmäßig in Mengen von 2 bis 10 Gewichtsprozent eingesetzt. Deren Anteil beträgt noch mehr, wenn man das Aus-  
 44 gangsmaterial über fest angeordnete saure ionenaustauscher laufen läßt.

Als besonders geeignete Katalysatoren haben sich Alkalihydrogensulfate, wie Natriumhydrogensulfat, erwiesen, allein oder zusammen mit Schwefelsäure. Auch ohne Neutralisation des Reaktionsgemisches treten dann bei der destillativen Isolierung der 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I praktisch keine Zersetzung auf. Aber auch bei Verwendung anderer saurer Katalysatoren kann auf die sonst notwendige - und unter technischen Bedingungen sehr aufwendige - wäßrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches verzichtet werden, wenn der Katalysator, z.B. durch Filtration oder Neutralisation mit einer Base, wie Natriumhydroxid, -alkoholat, -carbonat oder -hydrogencarbonat, neutralisiert wird.

50 tralisiert wird.  
Die 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel I können durch fraktionierte Destillation des von Leichtsiedern befreiten Reaktionsgemisches isoliert werden, sofern sie nicht im Reaktionsgemisch weiter umgesetzt werden. Letzteres empfiehlt sich besonders bei 1,3-Dioxanverbindungen, die sich von langketigen Aldehyden oder Ketonen ableiten.

55 Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren nach der Erfindung weiter erläutern, nicht aber dessen Anwendungsbereich limitieren.

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel)

## 1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

5 Zu einer gerührten Mischung aus 165,0 g Bis(hydroxymethyl)malonsäurediethylester (98-%ig., 0,75 Mol), 75,3 g Cyclohexan (0,75 Mol) und 500 g Cyclohexan als Lösungs- und Schleppmittel wurde 1,0 g Schwefelsäure gegeben. Anschließend erhitzte man die Mischung auf Rückflußtemperatur (70-80°C) und kreiste das gebildete Reaktionswasser innerhalb von 5 Stunden aus.

Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und in verdünnte, über-schüssige wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung eingetragen. Die wäßrige Phase wurde mit Methyl-tert.-butylether nachextrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, und das Produkt wurde durch Destillation im Ölumpenvakuum isoliert. Man erhielt 168,4 g Zielprodukt (75% d.Th., bezogen auf eingesetzten Bis(hydroxymethyl)malonsäurediethylester) vom Siedepunkt 140°C/0,2 mm. Die gaschromatographisch bestimmte Reinheit betrug 16 97 bis 98 FID-Flächenprozent.

Beispiel 2

## 1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

20 Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 60,0 g p-Formaldehyd (2,0 Mol) und 0,25 g Natriumme-thylat in 40,0 g Ethanol wurden innerhalb von 1,75 Stunden 160,2 g Diethylmalonat (1,0 Mol) zudosiert, wobei die InnenTemperatur durch Kühlen zwischen 20°C und 30°C gehalten wurde. Anschließend ließ man 2 Stunden bei 50°C nachreagieren, bevor 148,2 g Trimethylorthoformiat zudosiert wurden. Die Mischung wurde nach Zugabe von 0,4 g 25 Schwefelsäure weitere 2 Stunden auf 50°C erwärmt, wobei ein schwacher Rückfluß zu beobachten war. Bei einer SumpfTemperatur von bis zu 80°C wurden dann 125,0 g Destillat vom Siedebereich 30°C bis 55°C abgenommen, dann dosierte man innerhalb von 1,45 Stunden 98,0 g Cyclohexan (1,0 Mol) zu, wobei weitere 25,9 g Leichtsieder vom Siedebereich 36°C bis 44°C abdestillierten.

Nach Abklären auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung durch Einröhren in 600 ml Natriumhydrogen-carbonatlösung, Ab trennen der organischen Phase und zweimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit jeweils 200 ml Methyl-tert.-butylether wäßrig aufgearbeitet. Die anschließende fraktionierte Destillation ohne Verwendung einer Kolonne lieferte 197,8 g farbloses Zielprodukt (63,3 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gas-chromatographisch bestimmten Reinheit von 95 FID-Flächenprozent.

Beispiel 3

## 1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 148,4 g Trimethylorthoformiat (1,4 Mol) und 63,0 g p-40 Formaldehyd (2,1 Mol) wurden 10,0 g Ethanol und 0,25 g Natriumethanolat gegeben. Anschließend wurde auf 50°C aufgeheizt, um man dosierte innerhalb von 1,75 Stunden 160,2 g Diethylmalonat (1,0 Mol) hinzu. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde zunächst noch 2 Stunden bei 50°C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Man fügte unter Röhren 0,37 g Schwefelsäure und 1,0 g Natriumhydrogensulfat zu, bevor zunächst weitere 2 Stunden auf 50°C temperiert wurde. Beim folgenden Erhitzen auf 80°C wurden 72,3 g Leichtsieder abgenommen, dann dosierte man 45 innerhalb von 1,75 Stunden 98,0 g Cyclohexan (1,0 Mol) zu, wobei weitere 74,4 g Leichtsieder übergingen. Die anschließende fraktionierte Destillation ohne Verwendung einer Kolonne lieferte 246,2 g farbloses Zielprodukt (78,3 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 95,4 FID-Flächenprozent.

Beispiel 4

## 1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester

Man verfuhr wie in Beispiel 3, jedoch erfolgte vor der destillativen Isolierung des Produktes eine wäßrige Aufarbei-tung unter Verwendung von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Durch anschließende fraktionierte Destilla-tion ohne Verwendung einer Kolonne konnten 253,0 g farbloses Zielprodukt (80 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 96 FID-Flächenprozent erhalten werden.

Beispiel 5**1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3,3-dicarbonsäurediethylester**

- 5 Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 60,0 g p-Formaldehyd (2,0 Mol) und 0,25 g Natriummethyliat in 50,0 g Ethanol wurden innerhalb von einer Stunde 160,2 g Diethylmalonat (1,0 Mol) zudosiert, wobei die Innen-temperatur durch Kühlen zwischen 20°C und 30°C gehalten wurde. Anschließend ließ man 2 Stunden bei 50°C nachreagieren, bevor 0,4 g Schwefelsäure und 1,0 g Natriumhydrogensulfat zugegeben und 98 g Cyclohexanon (1,0 Mol) innerhalb von 5 Minuten zudosiert wurden. Man erwärmte die Mischung eine Stunde lang auf 50°C, dosierte innerhalb von einer Stunde 112,2 g Trimethylorthoformiat zu und ließ dann noch weitere 2 Stunden bei 50°C nachreagieren. Beim folgenden Erhitzen gingen 159,6 g Leichtsieder über. Der verbliebene Rückstand wurde im Ölumpenvakuum fraktioniert, wobei man 213,8 g Zielpunkt Kolonne lierte 197,8 g farbloses Zielpunkt (74,1 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) erhielt. Die gaschromatographisch bestimmte Reinheit betrug 96 FID-Flächenprozent.
- 10

Beispiel 6**2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester**

- 20 Eine Mischung aus 165,0 g Bis(hydroxymethyl)malonsäurediethylester, 83,4 g Trimethylorthoformiat und 0,6 g Natriumhydrogensulfat wurde unter Rühren 30 Minuten lang auf 50°C und anschließend 90 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Dann dosierte man innerhalb von 45 Minuten 81,0 g Isobutyraldehyd zu, wobei die InnenTemperatur durch leichtes Kühlen auf 60°C gehalten wurde. Die gebildeten Leichtsieder wurden bis zu einer Sumpftemperatur von 120°C abdestilliert, dann gab man zur Neutralisation des Katalysators 1,0 g Natriumcarbonat zu. Durch anschließende Destillation im Ölumpenvakuum wurden 168,2 g (82 % d.Th., bezogen auf eingesetzten Bis(hydroxymethyl)malonsäurediethylester) farbloses Zielpunkt 110°C/1 mm erhalten. Die gaschromatographisch bestimmte Reinheit des Produktes betrug 98 FID-Flächenprozent.
- 25

Beispiel 7**2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester**

- 30 Man verfuhr wie in Beispiel 6, jedoch wurde auf den Zusatz von Natriumcarbonat vor der destillativen Produktisierung verzichtet. Die Ausbeute an farblosem Zielpunkt betrug 164,6 g (80 % d.Th., bezogen auf eingesetzten Bis(hydroxymethyl)malonsäurediethylester). Das Produkt wies eine gaschromatographisch bestimmte Reinheit von 98 FID-Flächenprozent auf.

Beispiel 8**2-Isopropyl-1,3-dioxan-5,5-dicarbonsäurediethylester**

- 40 Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Suspension aus 30,0 g p-Formaldehyd (1,0 Mol) in 25,0 g Ethanol wurden 0,13 g Natriumethanolat gegeben. Die Mischung wurde 20 Minuten gerührt, dann dosierte man innerhalb von 1,5 Stunden 80,1 g Diethylmalonat (0,5 Mol) zu, wobei die InnenTemperatur zwischen 26°C und 28°C gehalten wurde. Die so erhaltene Reaktionsmischung wurde noch 2 Stunden bei 50°C gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Man fügte unter Rühren 0,18 g konzentrierte Schwefelsäure, 55,7 g Trimethylorthoformiat (0,53 Mol) und 1,5 g Natriumhydrogensulfat-Monohydrat zu, bevor zunächst weitere 30 Stunden auf 50°C temperiert wurde.  
Anschließend wurden innerhalb von 2 Stunden 54,0 g Isobutyraldehyd (0,75 Mol) zudosiert, wobei unter Einsatz einer 20-cm-Füllkörperkolonne und bei Sumpftemperaturen zwischen 60°C und 80°C insgesamt 81,3 g Leichtsieder vom Siedebereich 23°C bis 68°C abgenommen wurden. Nachdem durch Steigern der Sumpftemperatur auf 120°C weitere 19,1 g Leichtsieder abdestilliert wurden, fraktionierte man den verbliebenen Rückstand ohne Verwendung einer Kolonne im Ölumpenvakuum. Hierbei wurden 97,6 g farbloses Zielpunkt (69,8 % d.Th., bezogen auf eingesetztes Diethylmalonat) mit einer gaschromatographisch bestimmten Reinheit von 98 FID-Flächenprozent erhalten.
- 45

Beispiel 9**1,5-Dioxaspiro[5,5]undecan-3-carbonsäureethylester-3-cyano**

- 55 Zu einer bei 0°C bis 10°C gerührten Mischung aus 62,0 g p-Formaldehyd (2,1 Mol), 200 g Ethanol und 0,25 g Natri-

umethanolat wurden innerhalb von 2,0 Stunden 113,0 g Cyanessigsäureethylester (1,0 Mol) dosiert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 1 Stunde bei 10°C gerührt, bevor man sie innerhalb von 10 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Die so erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei einem Vakuum von 8 mbar vom Lösungsmittel befreit, wobei 175,1 g eines farblosen, hochviskosen Öles anfielen.

5 Dieses wurde in 157,1 g (1,48 Mol) Trimethylorthoformat gelöst, bevor man unter Röhren 0,36 g konzentrierte Schwefelsäure zusetzte und die Mischung für 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Anschließend wurden innerhalb von 1 Stunde 98,0 g Cyclohexanon (1,0 Mol) zugeopt. Man ließ 1,5 Stunden bei 50°C nachreagieren und destillierte die gebildeten Leichtsieder bei einer Sumpftemperatur von maximal 60°C zunächst im Wasserstrahlvakuum, dann bei 2,5 mbar vollständig ab.

10 Es verblieben 221,3 g eines hellgelben, hochviskosen Öles, das nach NMR-spektroskopischer Untersuchung (80 MHz) etwa 30 % Zielprodukt enthielt.

#### Beispiel 10

##### 15 2-Isopropyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureethylester-5-cyano

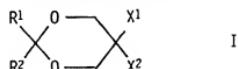
Zu einer bei 0°C bis 10°C gerührten Mischung aus 62,0 g p-Formaldehyd (2,1 Mol), 200 g Ethanol und 0,25 g Natriumethanolat wurden innerhalb von 2,0 Stunden 113,0 g Cyanessigsäureethylester (1,0 Mol) dosiert. Die Reaktionsmischung wurde anschließend noch 1 Stunde bei 10°C gerührt, bevor man sie innerhalb von 10 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Die so erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei einem Vakuum von 8 mbar vom Lösungsmittel befreit, wobei 175,1 g eines farblosen, hochviskosen Öles anfielen.

Dieses wurde in 157,1 g (1,48 Mol) Trimethylorthoformat gelöst, bevor man unter Röhren 0,36 g konzentrierte Schwefelsäure zusetzte und die Mischung für 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Anschließend wurden innerhalb von 0,75 Stunden 123,5 g Isobutyraldehyd (1,7 Mol) zugeopt. Man ließ 0,5 Stunden bei 50°C nachreagieren und destillierte die gebildeten Leichtsieder bei einer Sumpftemperatur von maximal 60°C zunächst im Wasserstrahlvakuum, dann bei 2,5 mbar vollständig ab.

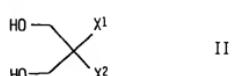
Es verblieben 239,1 g eines hellgelben, hochviskosen Öles, das nach NMR-spektroskopischer Untersuchung (80 MHz) etwa 30 % Zielprodukt enthielt.

##### 30 Patentansprüche

###### 1. Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dioxanverbindungen der allgemeinen Formel



40 in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und X¹ sowie X² unabhängig voneinander eine Elektronen anziehende Gruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Bis-hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel



50 in der X¹ und X² jeweils unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der allgemeinen Formel



in der R⁴ Wasserstoff oder einen Kohlenwasserstoffrest und R⁵ einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, und mit

einem Aldehyd oder Keton der allgemeinen Formel



IV

- 5 umsetzt, in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander die zuvor angegebene Bedeutung haben.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeuten und zudem gemeinsam einen Alkylenrest mit 4 bis 11 Kohlenstoffatomen bezeichnen können; und X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander COOR, CONR<sub>2</sub>, CN, C(O)NR<sub>2</sub> oder COR bedeuten, wobei R für Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl oder Cycloalkyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht; mit der Maßgabe, daß (i) nicht beide Substituenten X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> gleichzeitig COOH bedeuten können und (ii), wenn beide Substituenten X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> gleichzeitig COR bedeuten, die beiden Substituenten R auch einen Alkylenrest mit 2 bis 9 Kohlenstoffatomen bedeuten können.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> jeweils unabhängig CN oder COOR' bedeuten, wobei R' einen C<sub>1-4</sub>-Alkylenrest bezeichnet.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Bis(hydroxymethyl)verbindung II nacheinander mit dem Orthocarbonsäureester III und dem Aldehyd oder Keton IV umgesetzt wird.
- 25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß daß die Umsetzung der Bis(hydroxymethyl)verbindung II mit dem Aldehyd oder Keton IV in Gegenwart eines sauren Katalysators erfolgt.
- 30 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der saure Katalysator ein Alkalihydrogensulfat, gegebenenfalls zusammen mit Schwefelsäure, oder ein saurer Festbettkatalysator ist.
- 35 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung absatzweise bei 0 bis 80°C oder bei 20 bis 50°C oder kontinuierlich bei einer Temperatur bis zu 200°C durchführt, wobei die Reaktionszeit der Reaktionstemperatur entsprechend so gewählt wird, daß praktisch keine Zersetzung stattfindet.
- 40 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der absatzweisen Herstellung die Reaktionstemperatur gegen Ende der Reaktion erhöht.
- 45 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß während der Reaktion Leichtsieder aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung der 1,3-Dioxanverbindungen I durch fraktionierte Destillation des von Leichtsiedern befreiten Reaktionsgemisches erfolgt.
- 40 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Bis(hydroxymethyl)verbindung II durch Umsetzung einer C-H-aciden Verbindungen der allgemeinen Formel



VI

- 50 12. in der X<sup>1</sup> und X<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Formaldehyd oder einer Formaldehyd abgebenden Verbindung hergestellt und ohne Isolierung im Reaktionsgemisch umgesetzt wird.
- 55 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Orthocarbonsäureester als Lösungsmittel durchgeführt wird.



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 98 10 2136

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		Bereitst. Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der mängelhaften Teile		
A,D	EP 0 220 034 A (ICI AMERICAS INC) 29.April 1987 * Seite 4, Zeile 7 – Zeile 16 *	1-3,5	C07D319/06 C07D319/08
A	EP 0 268 460 A (MACROCHEM CORP.) 25.Mai 1988 * Beispiele XVII,XVIII *	1-3,5	
A	DE 40 40 685 A (S.C.R.A.S.) 20.Juni 1991 * Seite 3, Zeile 40 – Zeile 53 * * Seite 4, Zeile 5 *	1-3,5	
A,D	S. MAGER ET AL.: STUDIA UNIVERSITATIS BABES-BOLYAI – CHEMIA, Bd. 24, Nr. 1, 1979, Seiten 32-38, XP002071034 * Seiten 32 und 33, Strukturformeln; Seite 36, Abschnitt "Experimental part"; Seite 37, Tabelle 3 *	1-3,5	
A,D	E. L. ELIEL ET AL.: JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Bd. 94, Nr. 1, 12.Januar 1972, Seiten 171-6, XP002071035 * Seite 175, linke Spalte, letzter Absatz bis rechte Spalte, Zeile 4 des fortlaufenden Textes *	1-3	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) C07D
A,D	K. N. WELCH: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1930, LONDON, Seiten 257-61, XP002071036 * Seite 258, Mitte, bis Seite 259, Zeile 2 *	1,11	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheur	Abstechdokument der Recherche	Patent	
BERLIN	9.Juli 1998	Hass, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Entdeckung zugrunde liegenden Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem优先权 date veröffentlicht worden ist		
Z : von besonderer Bedeutung im Hinblick auf einen anderen Veröffentlichung	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtöffentliche Offenbarung	L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	M : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überersetzendes Dokument		